

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

## **Kurzfassung**

### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Ermittlung von Erkenntnissen zum Nutzen und Schaden von therapeutischen Interventionen bei Kindern mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion im Alter von 2 bis unter 5 Jahre (Teilziel 1). In dieser Altersgruppe ist die definitive Diagnose eines Asthma bronchiale noch nicht regelhaft möglich, so dass eine breite, symptomorientierte Krankheitsdefinition verwendet wurde. Viele diese Kinder sind später im Schulalter beschwerdefrei und entwickeln kein Asthma bronchiale, so dass die Nutzen- und insbesondere die Schadensbilanz der Interventionen für diese Kinder als Teilziel 2 untersucht werden sollte.

Die Auswahl der untersuchten medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen basierte auf den Empfehlungen des DMP Asthma bronchiale, das für Kinder ab 5 Jahre zugänglich ist.

### **Methoden**

Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage randomisierter, placebokontrollierter Interventionsstudien von mindestens 12 Wochen Dauer. Hierzu wurden systematische Datenbankrecherchen (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, BIOSIS, für nichtmedikamentöse Verfahren zusätzlich CINAHL, PsycINFO, PSYINDEX) durchgeführt. Medikamentöse Interventionen wurden, soweit zutreffend, in der Indikation „Dauertherapie“ und „Bedarfstherapie“ untersucht. Aufgrund der oft unpräzisen Berichterstattung wurde eine Operationalisierung der vorgegebenen Altersspanne eingeführt.

Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und einem Anhörungsverfahren unterzogen. Der vorliegende Abschlussbericht wurde im Anschluss an das Anhörungsverfahren erstellt.

### **Ergebnisse**

Es wurden 14 Interventionen untersucht, darunter 8 verschiedene medikamentöse Interventionen (4 als Bedarfs- und 6 als Dauertherapie) und 4 nichtmedikamentöse Interventionen:

*Medikamentöse Interventionen*

- systemische Kortikosteroide
- inhalative Kortikosteroide
- Leukotrienrezeptorantagonisten
- kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA)
- Methylxanthine
- Anticholinergika
- inhalative langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)
- spezifische Immuntherapie / Maßnahmen der Hyposensibilisierung

*Nichtmedikamentöse Interventionen*

- Schulung der Kinder und/oder der Betreuungspersonen
- Sport und körperliche Aktivität
- psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung
- Allergenvermeidung oder Allergenkarrenz

Für 12 der untersuchten 14 Interventionen konnte aus insgesamt 13280 Suchtreffern keine Publikation identifiziert werden, die der Altersgruppe und den anderen Ein- und Ausschlusskriterien entspricht und demnach keine Aussage zu Nutzen und Schaden getroffen werden.

***Ergebnisse zu Teilziel 1***

Eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann für Fluticasonpropionat aus der Gruppe der inhalativen Kortikosteroide und eingeschränkt für Montelukast aus der Gruppe der Leukotrienrezeptorantagonisten getroffen werden. Beide Substanzen wurden in den eingeschlossenen Publikationen in der Indikation „Dauertherapie“ untersucht; für beide Substanzen wurden je 2 Studien identifiziert. Die 4 Studien unterschieden sich untereinander deutlich bezüglich der Patientenkollektive, Laufzeiten und gewählten Endpunkte sowie deren Operationalisierungen.

Hinsichtlich Montelukast ist zu beachten, dass es in den beiden berücksichtigten Studien nicht gemäß der deutschen Zulassung eingesetzt wurde. Hieraus folgt, dass für die in Deutschland zugelassene Indikation keine abschließende Aussage im Fazit getroffen werden kann. Aufgrund der Bedeutung der beiden Studien bei insgesamt spärlicher Datenlage für Kinder dieser Altersgruppe wurden die Studien vollumfänglich in den Bericht aufgenommen und ihre Ergebnisse dargelegt

### ***Zusammenfassung der Ergebnisse für inhalative Kortikosteroide und Leukotrienrezeptorantagonisten***

*Anzahl und Schwere der Symptome:* Mit inhalativem Fluticasonpropionat und Montelukast p. o. lässt sich eine Reduktion der Symptomatik bronchialer Obstruktion erzielen. Unter Fluticasonpropionat 88 µg 2-mal täglich wird eine Verbesserung um absolut 5 % gesehen. Für Montelukast 4 mg liegen die erreichten Verbesserungen in den Studien zwischen absolut 9 % und 3 %.

*Verbrauch inhalativer kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika:* Der Bedarf an kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika ist unter Fluticasonpropionat und Montelukast geringer als unter Placebo. Eine vergleichende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse ist aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunktes nur eingeschränkt möglich.

*Exazerbationen (mit und ohne Notfallbehandlung):* Die angegebenen absoluten Werte bzw. Prozentsätze in den Studien sind nur eingeschränkt miteinander vergleichbar, da unterschiedliche Maßeinheiten verwendet werden. In den beiden Fluticasonpropionat-Studien treten im Vergleich zu Placebo Exazerbationen seltener auf. In einer Montelukast-Studie handelt es sich um den prädefinierten primären Endpunkt, der Unterschied ist statistisch signifikant. In der 2. Montelukast-Studie unterscheidet sich der Anteil von Patienten mit mindestens einer Exazerbation dagegen nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

*Krankenhausaufenthalte und ambulante Behandlungen:* Die Zahl der erforderlichen Arztbesuche und stationären Einweisungen wird durch Fluticasonpropionat Montelukast in jeweils einer Studie gesenkt. Die Zahlenwerte sind aufgrund unterschiedlicher Endpunktdefinitionen nur sehr eingeschränkt vergleichbar.

*Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse:* Schwere unerwünschte Ereignisse treten in keiner der Studien unter der Therapie mit Fluticasonpropionat oder Montelukast auf. In der 2-jährigen Fluticasonpropionat-Studie kommt es unter Fluticasonpropionat zu einer Verminderung des Längenwachstums von 1,1 cm verglichen mit Placebo. Unter Montelukast finden sich keine als klinisch relevant berichteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

*Aktivitäten des täglichen Lebens:* In einer Montelukast-Studie werden Fehlzeiten im Kindergarten als gleich häufig berichtet.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität:* Aufgrund fehlender Angaben in den Studien kann zu diesem Endpunkt keine Aussage getroffen werden.

*Obstruktionsbedingte Letalität und/oder Gesamtmortalität:* Diese Zielgröße wird nur in einer Fluticasonpropionat-Studie berichtet. Dort treten keine Todesfälle auf.

*Auswirkung der Erkrankung auf die Eltern:* Diese Zielgröße ist lediglich in einer Montelukast-Studie ein berichteter Endpunkt. Dort wird kein statistisch signifikanter Unterschied in der asthmabezogenen Lebensqualität der Eltern zwischen den Behandlungsgruppen gesehen.

### ***Ergebnisse zu Teilziel 2***

Keine der eingeschlossenen Studien trifft eine Aussage darüber, bei welchem Prozentsatz der eingeschlossenen Kinder bei Erreichen des 6. Lebensjahres die sichere Diagnose Asthma gemäß den DMP-Kriterien gestellt werden konnte. Eine Differenzierung der Kinder in eine Gruppe, die ein Asthma entwickelte, und eine Gruppe, die kein Asthma entwickelte, ist nicht möglich.

Sichere Aussagen zum Teilziel 2 sind somit nicht möglich.

### **Fazit**

- Für 12 von 14 der im DMP Asthma etablierten Interventionen aus dem medikamentösen und nichtmedikamentösen Bereich konnte keine Studie identifiziert werden, die eine Aussage zum Nutzen und Schaden für Kinder zwischen dem beginnenden 3. Lebensjahr und dem vollendeten 5. Lebensjahr ermöglicht. Überwiegend sind die im DMP Asthma etablierten Interventionen für Kinder dieser Altersgruppe unzureichend untersucht.
- Inhalative Kortikosteroide sind bei Kindern dieser Altersklasse untersucht. Täglich 2-mal 88 µg führen zu einer symptomatischen Besserung der bronchialen Obstruktion, gemessen anhand verschiedener Parameter (z.B. asthmafremde Tage, 24-Stunden-Asthmasymptomscore). Auch die Rate der Exazerbationen wird gesenkt. Die erreichten absoluten Reduktionen sind gering.
- Unter inhalativem Fluticasonpropionat (88 µg BID) tritt in einer Studie über 2 Jahre im Vergleich zu Placebo eine mittlere Verminderung des Längenwachstums um 1,1 cm auf. Andere schwere unerwünschte Wirkungen werden unter der Therapie mit Fluticasonpropionat nicht berichtet.
- Insgesamt scheint der Nutzen inhalativer Kortikosteroide insbesondere bei Kindern mit gering ausgeprägter Symptomatik begrenzt. Insofern stellt sich die Frage, ob die Beeinträchtigung des Längenwachstums unter länger währender Kortisongabe hierfür in Kauf genommen werden sollte.
- Anhand der eingeschlossenen Studie kann keine Aussage zum Nutzen und Schaden einer Therapie mit dem Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast gemäß der in Deutschland zugelassenen Indikation getroffen werden.

- Die Frage, inwieweit Kinder mit einer bronchialen Obstruktion, die im weiteren Verlauf kein Asthma entwickeln, von einer frühen medikamentösen Intervention profitieren bzw. dabei Schaden nehmen, lässt sich nicht definitiv beantworten, da keine der Studien darauf angelegt war, die Diagnose „Asthma bronchiale“ mit Erreichen des 6. Lebensjahres zu überprüfen.

**Schlagwörter:** Asthma bronchiale, bronchiale Obstruktion, Kleinkinder, Disease-Management-Programm (DMP), Dauertherapie, Bedarfstherapie